

氏名	甲 斐 俊 哉		
学位(専攻分野)	博 士(薬 学)		
学位授与番号	博 甲 第 1154 号		
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 28 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	皮膚の薬物透過障壁の解析と角質層モデル混合脂質を用いた透過性評価法に関する研究		
論文審査委員	教授 木村聰城郎	教授 田坂 賢二	教授 斎藤 寛
	教授 三浦 嘉也	教授 河津 一儀	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

薬物の経皮・経角質化粘膜の透過吸収性はその薬物の物理化学的性質に支配されるものと考えられている。しかしながら、その点について幅広く検討を行った報告は少なく、また評価対象として物理化学的性質が様々に異なった薬物が用いられているため、未だ未解明の点も少なくない。そこで、本研究ではモデル薬物として分子量およびpKaが同程度の6種類の β -遮断薬、propranolol, timolol, pindolol, nadolol, metoprololおよびatenololを選択し、薬物の物理化学的性質とラット皮膚およびハムスター頬袋粘膜透過性の関係を詳細に検討し、角質層の透過障壁能を解析した。さらに、薬物の透過性を簡便に推定でき、吸収促進剤のスクリーニングにも適用可能な独自のモデル実験系を考案した。

本研究によって、薬物の経皮・経粘膜透過吸収性が薬物の親油性や融点から推定可能であることが明らかとなり、使用した薬物の親油性の範囲では、薬物の透過経路として細胞間隙経路のみを考慮すれば良いことが明らかとなった。また、最大の透過障壁である角質層の細胞間隙の構成脂質成分のモデル混合脂質から調製した脂質膜やリポソームを用いることにより、薬物の皮膚透過性及び吸収促進剤の評価が簡便に行える評価系の確立ができた。これらの研究結果は、薬物の経皮・経粘膜吸収製剤を開発する上で、候補薬物や吸収促進剤のスクリーニングにも適用可能な有用な評価法を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

薬物の経皮・経角質化粘膜の透過吸収性はその薬物の物理化学的性質に支配され则认为されている。しかしながら、その点についての解析は十分といえず、また評価対象として物理化学的性質が様々に異なった薬物が用いられているため、未解明の点も少なくない。本論文ではモデル薬物として分子量及び pKa が同程度の 6 種類の β -遮断薬を選択して、薬物の物理化学的性質とラット皮膚およびハムスター頬袋粘膜透過性の関係を詳細に検討し、さらに薬物の透過性を簡便に推定でき、吸収促進剤のスクリーニングも可能なモデル実験系の確立を行った結果が述べられている。

本論文の研究により、薬物の経皮・経粘膜透過吸収性が薬物の親油性や融点から推定可能であることが明らかとなり、使用した薬物の親油性の範囲では、薬物の透過経路として細胞間隙経路のみを考慮すれば良いことが明らかとなった。また、最大の透過障壁である角質層の細胞間隙の構成脂質成分のモデル混合脂質を用いることにより、薬物の皮膚透過性や吸収促進剤の評価が簡便に行える可能性が示唆された。これらの研究結果は、薬物の経皮・経粘膜吸収製剤を開発する上で、候補薬物や吸収促進剤のスクリーニングにも適用可能な評価法を与えるものであり、本論文は博士（薬学）の学位論文に値するものと判定する。